

イヌの避妊手術が骨密度および副腎機能に及ぼす影響とその対策

東京農工大学農学部獣医学科 岸本 海織

キーワード: 避妊手術, 骨密度, コルチゾール, イヌ

1. 緒言

ヒトでは、閉経によって卵巣から分泌されるエストロジェンの分泌量が低下することで骨密度が低下し、骨粗鬆症が発生することが知られている¹⁾。また実験的に性腺を摘出したイヌにおいても骨密度が低下することが知られているが^{2,3)}、実験飼育下ではなく、伴侶動物としての生活下で、避妊手術後にどの程度の骨密度の低下があるか、またその変化がイヌのライフスパンで、生活に支障を来すほど有意なものであるかについては明らかになっていない。また近年田谷らは、性腺(卵巣・精巣)を摘出したラットでは、骨密度の低下に加えて副腎皮質細胞からのコルチコステロンとプロジェステロン分泌量が著しく低下する事実を明らかにした⁴⁾。このことから、伴侶動物においても避妊手術が骨密度の低下のみならず副腎皮質機能変化を、ひいては免疫機能の変化を引き起こすことが示唆されている。

本研究の目的は避妊手術を受けた伴侶動物において、骨のX線透過度と副腎皮質機能の変化を、画像診断学的手法によって明らかにすることである。

2. 材料および方法

東京農工大学動物医療センターを受診した雌イヌのうち、X線またはCT検査を行ったもの(n=56)を解析に使用した。避妊手術を受けたイヌ(避妊群)は47頭、避妊手術を受けていないイヌ(未避妊群)は9頭であった。犬種はポメラニアン5頭、雑種犬9頭、ウェルシュ・コーギー2頭、ゴールデンレトリバー3頭、シーズー4頭、シェットランドシープドッグ2頭、ミニチュアシュナウザー3頭、ミニチュアダック

クスフント5頭、チワワ4頭、ビーグル8頭、ミニチュアピンシャー1頭、ヨークシャーテリア6頭、ラブラドルレトリバー3頭、柴犬1頭であった。すべてのイヌは骨疾患または腫瘍性疾患の疑われないものとした。またすべてのイヌについて血清を用い、化学発光酵素免疫測定法(CLEIA法)にて血中コルチゾール測定を行った。

X線画像の取得には診断用X線高電圧装置(UD150L-40E, 島津製作所, 京都)を使用し、FFD100 cm, 線量はイヌの厚みに応じ定法通りに撮影した。CT画像の取得には多列検出器CT装置(Somatom Emotion Duo, Siemens, Germany)を使用した。管電圧はイヌのサイズに応じて110 kVまたは130 kV, 管電流は70から100 mAまで変化させた。X線検査のみを行ったイヌについては超音波検査にて、またCT検査を行ったイヌについてはイオジキサノール(ビジパーク320, 第一三共, 東京)を600 mg/kgで用いた造影検査で副腎サイズの正常値からの著しい逸脱がないことを確認した。

すべての画像解析には、オープンソースDIOCM viewer Osirixを使用した。X線画像については黒化度を、CT画像についてはCT値を利用し、上腕骨、脊椎、大腿骨のうち、最も軟部組織との重なりまたは線質硬化アーチファクトの少ない部位を使用し、皮質骨および海綿骨の黒化度を計測した。計測は1箇所につき3度行い、平均値とした。またCT画像についてはすべて骨ウィンドウ(WL300, WW1500)にて計測を行った。X線画像については同時に照射野内であって体外部分(完全透過部)の黒化度を測定し、撮影時の線量に異常がないことを確認した。データの比較に使用する黒化度は、皮質骨

(cortical) の黒化度を海綿骨 (spongy) の黒化度で除した値×100 (C/S index) とした。

統計解析には SPSS Statistics Base 20 (IBM Corp. Armonk, NY, USA) を使用した。検定項目は C/S index と月齢、避妊手術時の月齢、避妊手術からの月齢、体重、および血清コルチゾール値の間の相関係数、避妊群と未避妊群の間における C/S index の有意差検定とした。相関係数の検定にはスピアマンの相関係数検定を使用し、有意差検定にはマン・ホイットニーの U 検定を使用した。危険率 5%未満をもって有意とした。

3. 結果

すべての群について、年齢、体重、および血清コルチゾール値の間に有意差は認められなかった。いずれの群についても、骨の変形や顕著な骨陰影の低下は認められなかった。X 線解析に使用した 37 頭 (避妊群・未避妊群を含む総数) では体重と C/S index の間にのみ負の相関が認められた (Table 1, $r=-0.36$, $p<0.05$)。

Table 1. Patients data on X-ray analysis (n=37)

Age (months)	Body weight (kg)	Serum cortisol (µg/dL)	C/S index
124.5 ± 37.2	9.9 ± 8.1*	5.8 ± 4.4	1.11 ± 0.15*

C/S index: xray density ratio between cortical and spongy bone, * $p<0.05$ (Spearman correlation coefficient)

避妊群においても同様に体重と C/S index の間にのみ負の相関が認められた (Table 2, $r=-0.42$, $p<0.05$)。

Table 2. Patients data on X-ray analysis (received ovariectomy, n=31)

Age (months)	Age at ovariectomy (months)	Time from ovariectomy (months)	Body weight (kg)	Serum cortisol (µg/dL)	C/S index
126.0 ± 38.9	34.2 ± 48.6	53.5 ± 56.1	10.7 ± 8.3*	5.4 ± 3.9	1.11 ± 0.15*

C/S index: xray density ratio between cortical and spongy bone, * $p<0.05$ (Spearman correlation coefficient)

一方で、未避妊群ではすべての項目について相関は認められなかった (Table 3)。

Table 3. Patients data on X-ray analysis (intact, n=6)

Age (months)	Body weight (kg)	Serum cortisol (µg/dL)	C/S index
116.7 ± 22.1	5.7 ± 2.6	8.5 ± 6.6	1.10 ± 0.15

C/S index: xray density ratio between cortical and spongy bone

CT 解析に使用した 19 頭では、すべての項目について相関は認められなかった (Table 4)。

Table 4. Patients data on CT analysis (n=19)

Age (months)	Body weight (kg)	Serum cortisol (µg/dL)	C/S index
131.4 ± 23.5	9.4 ± 8.2	6.3 ± 4.3	18.72 ± 17.62

CT: computed tomography, C/S index: xray density ratio between cortical and spongy bone

また避妊群、未避妊群それぞれについてもすべての項目について相関は認められなかった (Table 5 および 6)。

Table 5. Patients data on CT analysis (received ovariectomy, n=16)

Age (months)	Age at ovariectomy (months)	Time from ovariectomy (months)	Body weight (kg)	Serum cortisol (µg/dL)	C/S index
133.1 ± 24.5	85.2 ± 44.2	40.2 ± 51.5	10.1 ± 8.4	6.1 ± 4.4	19.20 ± 17.15

CT: computed tomography, C/S index: xray density ratio between cortical and spongy bone

Table 6. Patients data on CT analysis (intact, n=3)

Age (months)	Body weight (kg)	Serum cortisol (µg/dL)	C/S index
122.3 ± 17.2	5.8 ± 3.7	5.0 ± 5.7	16.17 ± 24.03

CT: computed tomography, C/S index: xray density ratio between cortical and spongy bone

X 線画像および CT 画像について、C/S index を避妊群と未避妊群で有意差検定を行ったが、いずれも有意差は認められなかった。

4. 考察

今回の調査では、骨皮質の強度指標とした C/S index と避妊手術の施術の有無、または避妊手術からの経過月数の間に有意な相関は認められなかった。これらのことから必ずしも避妊手術が臨床的に有意な骨粗鬆状態を導くとはいえないことが示唆された。さらに C/S index と血清コルチゾール値の間にも有意な相関は認めなかった。このことから、コルチゾール値についても避妊手術による有意な障害は必然ではないことが示唆された。実験動物ではなく伴侶動物としてのイヌでは運動量や食餌内容がことなることも一因かもしれない。しかしながら今回は、血中エストロゲン濃度および骨塩量を計測していない。また犬種ごとのサンプル数も十分ではないため、今後継続してサンプル数を増加させるとともに、犬種ごと、疾患ごとにも比較を行っていきたい。

また今回、X 線解析において、避妊手術を受けた群で体重と C/S index の間に負の相関が認められた。これは体重が増加するほど皮質骨強度が低下するという意味であるが、ヒトではむしろ低体重と低骨密度の相関が知られており⁵⁾、今回の結果と乖離する。しかしイヌではヒトと骨に対する負荷の方向が異なることや、体重の増加で運動量が低下することで圧電効果が減少する可能性も考えられ、必ずしもヒトと一致する必要はない可能性もある。

避妊手術は子宮蓄膿症や乳腺腫瘍といった婦人科疾患の発症を軽減させる利点がある一方で、生物学的なイヌとしての自然な状態を逸脱させてしまうこともまた事実である。今回の検討では、避妊手術と皮質骨密度、または血清コルチゾール値との間に有意な関係性は見出されなかった。しかしながら現在、伴侶動物としてのイヌの寿命は延びてきており、またヒトの家族の一員として重要な位置を占めるに至っている。そのため、獣医療はさらに疾患を細分化し、今まで見過ごされてきた疾病についても治療法、診断法を発展させることで、患者のニーズに応えていく必要がある。避妊手術のデメリットについても、将来的に「臨床的に有意でない」ことを理由に無視してよいものではないと考える。今後、大規模な調査によって、長期間フォローによる避妊手術の影響を検索していく必要があると考える。

5. 引用文献

1. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J, Pettinger M, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Watts NB; Women's Health Initiative Investigators. *JAMA* 290, 1729-38, 2003.
2. Faugere MC, Friedler RM, Fanti P, Malluche HH. Bone changes occurring early after cessation of ovarian function in beagle dogs: a histomorphometric study employing sequential biopsies. *J Bone Miner Res* 5, 263-72, 1990.
3. Short-term effects of prepubertal ovariectomy on skeletal, physical and behavioural development of dogs up to 24 weeks of age. Sontas BH, Ekici H. *Acta Vet Hung.* 55, 379-87, 2007.
4. Jaroenporn S, Nagaoka K, Kasahara C, Ohta R, Watanabe G & Taya K. Physiological roles of prolactin in the adrenocortical response to acute restraint stress. *Endocrine Journal* 54, 703-711, 2007.
5. Screening for osteopenia and osteoporosis: selection by body composition. Michaëlsson K, Bergström R, Mallmin H, Holmberg L, Wolk A, Ljunghall S. *Osteoporos Int* 6, 120-6, 1996.